

C H E M I S T R Y

# 化学

JUNE  
2019  
Vol.74

6

研究物語 • Research story

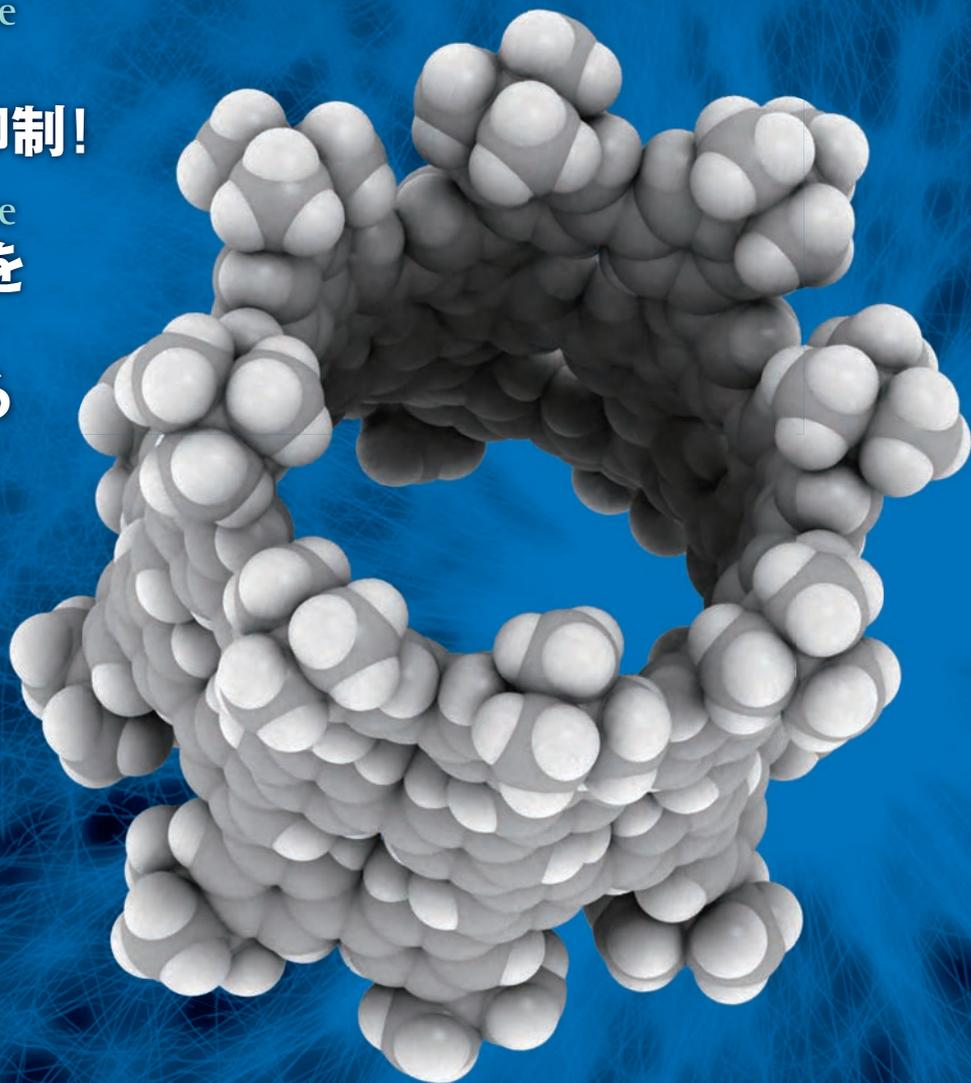
## 周期孔をもつ筒状分子 フェナインナノチューブ

解説 • Research article

堅い格子で  
スピン緩和を抑制!

解説 • Research article

狙ったアジド基を  
選択的に  
官能基変換する



## 核磁気共鳴：イノベーションとリノベーション

Asano Atsushi  
浅野 敦志

## Keyword

低温プローブ(cryoprobe), 動的核偏極(dynamic nuclear polarization; DNP), 超高磁場超伝導磁石(ultrahigh-field superconducting magnet), 多変量解析(multivariate analysis), 逆 Laplace 変換(inverse Laplace transform), 不均一サンプリング(non uniform sampling; NUS)

核磁気共鳴(NMR)は、磁場中でエネルギー準位に分裂した原子核スピンの共鳴現象である。NMR信号は極微弱であるが、分子構造や相互作用に依存して信号が変化するという特徴により、化学の分野ではなくてはならない分析装置である。その装置や観測手法の進化は現在もなお続いている。装置上の進化は信号感度と分解能にイノベーションを起こし、取得した信号の解析法では、情報の再構築、リノベーションが起きている。

## NMR装置の最近のイノベーション

近年の最もインパクトあるNMR装置のイノベーションの一つは、低温プローブの一般化であろう。低温プローブ自体は1990年代後半に製品化されていたが<sup>1)</sup>、この10年で小型化と運用のしやすさが向上し、一般に利用されるようになった。低温プローブが与えたインパクトは、磁場を強くするよりも格段な簡便さで大幅な感度向上を果たしたことである。低温プローブの原理は非常に単純であり、受信コイル回路系を77 K以下に冷却して熱ノイズを低減することでS/N比を大幅に向上させる。NMR信号の感度は磁場の強さの3/2乗に比例するとはいえ、通常利用の2~3倍の強さの磁石をつくる(購入する)のは容易ではない。しかし、低温プローブに変えるだけで、分解能は向上しないものの、3倍以上の感度が達成され、通常の観測時間では測定困難だった微小信号の観測を現実のものとした。

一方、まだ汎用されてはいないものの、ここ数年で飛躍的に研究例が増加している手法がDNP-NMR法である<sup>2,3)</sup>。DNP法は動的核偏極法などとも呼ばれ、低温プローブがノイズを低減するのに対して、信号強度を増大させる方法である。<sup>1</sup>Hの核スピンは磁場中で二つのエネルギー準位に分裂するが、その差は非常に小さく電子スピンの分裂に比べて1/660である。そのため、NMR信号の感度は低い。一方、<sup>1</sup>H核よりさらに感度の低い<sup>13</sup>C NMRの測定では、溶液ではNOE効果、固体ではCP法という手法で<sup>1</sup>H核スピンのエネルギーを分極し、最大3~4倍の感度向上を達成して観測する。これと同様に電子のエネルギーを<sup>1</sup>Hや<sup>13</sup>C核へ分極できれば、理論上は<sup>1</sup>Hの場合で660倍、<sup>13</sup>Cの場合で2640倍の感度増大となる。この電子スピン(ラジカル)と核スピンの分極を達成する方法がDNP法である。原理自体は1950~60年代に提唱・発見されていたが、電子共鳴がNMRに比べて3桁ほど高周波のマイクロ

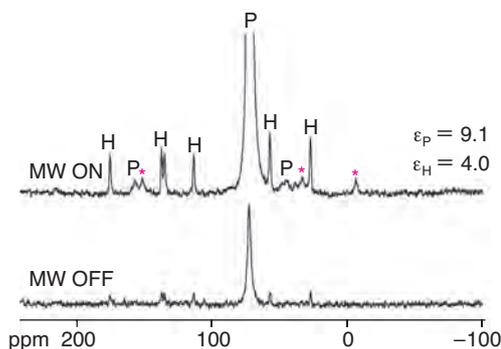


図1 PEOとヒスチジン混合物の固体<sup>13</sup>C DNP-MAS NMRスペクトル<sup>4)</sup>

上: DNPあり(マイクロ波照射), 下: DNPなし。ヒスチジンからの信号をH, PEOやPEOに結合したラジカル分子を含むウレタン構造の信号はPで示してある。Adapted with permission from E. Verde-Seato et al., *Macromolecules*, **51**, 8046 (2018). Copyright 2018 American Chemical Society.

波であることから、高磁場のNMRに合わせて超高周波で高出力のマイクロ波発生源が誕生するまで、実用化に時間を要した。

図1は、ポリエチレンオキシド(PEO)に不純物としてヒスチジン分子を混ぜて結晶化させた試料の信号を取得した例である<sup>4)</sup>。PEO鎖とラジカル分子はウレタン結合により直接結合しているため距離は近くDNPが効果的に働き、感度は9倍程度に増大される。さらにPEO結晶相内部の不純物のヒスチジンも4倍程度の感度の増大が見られた。このような観測は、複合材料の界面の解析などに応用が期待される<sup>4)</sup>。

NMR分光法は磁石が命である。NMR用磁石の最高磁場は、物質・材料研究機構をはじめとする研究共同体がプロジェクトとして開発し、2015年に発表した<sup>1</sup>H共鳴周波数で1.02 GHz(24 T)の超伝導磁石であったが<sup>5)</sup>、この磁石を搭載した装置は東日本震災により被災し、現在は存在せず市販もされていない。現在入手可能な最高磁場は、Bruker社が2009年に発表した1.0 GHz(23.5 T)の超伝導磁石である。同社では、非常に近い将来に1.1 GHz(25.7 T)以上の磁石を発表する予定で開発を行っているようである<sup>6)</sup>。核スピンの半整数の核種で固体専用であれば、磁場の安定性は問題にならないので40 T程度の超強磁場で測定した例もある<sup>7)</sup>。溶液NMRに対応する1 GHz超の超伝導磁石の開発には、高温超伝導体(HTS, 100 K程度以下で超伝導)の線材が必須となる。従来の金属系低温超伝

導体 (LTS, 20 K 程度以下で超伝導) に、銅酸化物超伝導体の BSCCO, Bi 系や REBCO などの HTS 線材を用いた、ハイブリッド超伝導磁石の開発が日欧米で活発に行われている。

### NMR 信号のリネーション

信号の取得法やデータ解析分野にも新しい視野による刷新、リネーションが起きている。NMR 信号は官能基単位で観測されるため、信号の帰属が比較的容易な分光法である。一方、赤外分光法などの分野では、一つの官能基から複数の信号が観測されるため、完全帰属するよりも何か外的要因を変えた場合の信号変化を統計的にデータ解析する多変量解析法が早くから利用されてきた。NMR 法においても、物性や機能に関する試薬や部位を特定するために、信号の完全帰属ではなく多変量解析法が利用されてきている。たとえば、ポリマー共重合体のモノマーの種類に応じて変化する、立体規則性や共重合体のモノマー連鎖情報が、どの NMR 信号に最もよく表れるのかといった、物性に直接関与している信号情報をすばやく提示する研究や、メタボロミクス関連の研究がさかんに行われている<sup>8)</sup>。

NMR 法の大きな特徴の一つは、核スピンの緩和現象から分子運動を解明できることである。たとえば  $T_2$  緩和は、分子運動の相関時間と一義的な関係にある。定性的に速い分子運動から得られる  $T_2$  値は長く、遅い分子運動では短くなる。 $T_2$  の値は  $T_2$  緩和減衰曲線を観測し、理論式 (指数関数や Gauss 関数など) で最小二乗近似することで得られる。固体ポリマー材料などは分子量分布が存在し、さらにはモルフォロジーなどにより分子運動は複雑になる。したがって、観測される  $^1\text{H}$  核の  $T_2$  減衰曲線は複数の指数関数の和となる。 $T_2$  緩和減衰曲線の最小二乗近似は、多くても三つの指数関数の和として解析されることが一般的であり、今でも利用されている。一定の成功を取ってはいるが、運動の分布を 3 種類の  $T_2$  に簡略化しており、より多くの複数の運動成分を反映した  $T_2$  値の集まりである実際の系において、単調に見える  $T_2$  緩和減衰曲線から、 $T_2$  の個数を限定することなく  $T_2$  分布として解析できれば有意義である。この解析法は逆 Laplace 変換を使うとある程度は解決できる<sup>9)</sup>。逆 Laplace 変換は数学的に解ける場合もあるが、実際に得られた曲線から数値解析的に完璧な解を得ることは困難である。しかし、得られた  $T_2$  分布は実際の運動分布を反映しており、材料の物性研究に大きく寄与すると考えられる。最近では、溶液 NMR 法において、緩和軸のみで二次元展開する  $T_1$ - $T_2$  法という二次元逆 Laplace 変換を用いて緩和時間を二

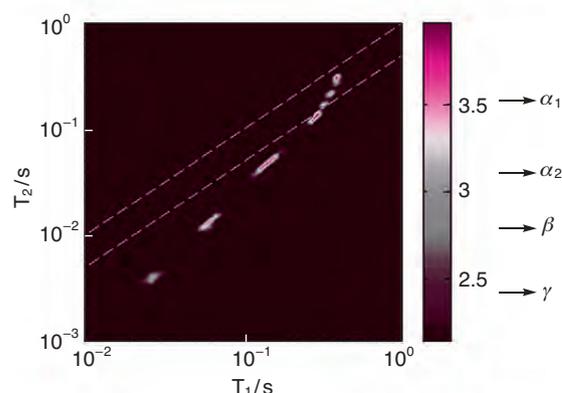


図2 エラスチン中の水の運動の違いをマッピングした図<sup>10)</sup> 破線は  $T_1 = T_2$  の範囲を表す。Reprinted from Ref. 10 with permission from the IOP Science.

次元にマッピング展開する方法が考案されて成果を上げている<sup>10,11)</sup>。この解析法により、同じ溶媒でも材料中で異なる運動をしている複数の分子の存在が明らかとなり、図2のように視覚化された<sup>10)</sup>。 $\alpha_1$  領域の水は、 $T_1 \approx T_2$  の関係からバルク水と帰属される。交換 NMR 実験などから  $\alpha_2$  領域は繊維間にある水、 $\beta$  領域はエラスチン繊維内部に入り込んだ水、 $\gamma$  領域はエラスチン骨格に近い水と帰属され、さまざまな水分子の存在が視覚化されるに至った<sup>10)</sup>。

多次元 NMR 法は、一次元 NMR スペクトルを複数の軸のポイント数だけ測定することになるため、完全なデータ点を望めば多大な測定時間を要し、分解能を犠牲にして測定するしかなかった。しかし最近、NUS 法という不均一データサンプリングが実現し、短時間で高分解能に多次元 NMR スペクトルを測定できるようになった<sup>12)</sup>。NUS 法は、通常は等間隔でサンプリングするデジタルデータを、不均一に間引いてサンプリングする。したがって、スペクトルを得るのに等間隔サンプリングを前提とした Fourier 変換は使えない。原理的には 30 年以上前からあるが、利用法が確立して一般化したのはここ数年のことである。不均一サンプリングから実際のスペクトルを再構築できるようになったのは、最大エントロピー法が実用レベルとなり、ソフトウェアに実装されたのが大きい。今では普通に NUS 法が使われており、低温プローブの一般化に合わせ、一昔前の「NMR は感度が悪くて測定に時間がかかる」という悪評を駆逐するに至ってきた。これからのさらなる NMR 法のイノベーション、リネーションに期待したい。

【防衛大学校応用科学群応用化学科】

1) H. Kovacs et al., *Prog. Nuc. Magn. Reson. Spectrosc.*, **46**, 131 (2005). 2) C. Griesinger et al., *Prog. Nuc. Magn. Reson. Spectrosc.*, **64**, 4 (2012). 3) A. S. L. Thankamony et al., *Prog. Nuc. Magn. Reson. Spectrosc.*, **102-103**, 120 (2017). 4) E. Verde-Seato et al., *Macromolecules*, **51**, 8046 (2018). 5) K. Hashi et al., *J. Magn. Reson.*, **256**, 30 (2015). 6) H. Schwalbe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 10252 (2017). 7) Z. Gan et al., *J. Magn. Reson.*, **284**, 125 (2017). 8) 百瀬陽, 平野朋広, 右手浩一, 日本核磁気共鳴学会機関誌 NMR, **3**, 27 (2012). 9) A. Asano, *Annu. Rep. NMR Spec.*, **86**, 1 (2015). 10) C. Sun, G. S. Boutis, *New J. Phys.*, **13**, 025026 (2011). 11) T. Asakura et al., *Acta Biomater.*, **50**, 322 (2017). 12) M. Mobli, J. C. Hoch, *Prog. Nuc. Magn. Reson. Spectrosc.*, **83**, 21 (2014).